FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 582

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacqueline, Léonne, Emilienne CUSIN, née ANDRE

Née le 5 Décembre 1937, à Neuilly (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196_

ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES AVEC INCLUSIONS INTRAERYTHROCYTAIRES ET PIGMENTURIE

Président : M. J. BERNARD, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CUSIN

Prénoms : JACQUELINE, LÉONNE, EMILIENNE

Nom de Jeune Fille : ANDRÉ

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

CUSIN (JACQUELINE, LÉONNE, EMILIENNE) née ANDRE. — Anémies hémolytiques constitutionnelles avec inclusions intra-érythrocytaires et pigmenturie. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, *in*-8°, 42 *p.*, 6 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1963, N° .....).

CUSIN (JACQUELINE, LÉONNE, EMILIENNE) née ANDRE. — Anémies hémolytiques constitutionnelles avec inclusions intra-érythrocytaires et pigmenturie. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, *in*-8°, 42 *p.*, 6 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1963, N° .....).

CUSIN (JACQUELINE, LÉONNE, EMILIENNE) née ANDRE. — Anémies hémolytiques constitutionnelles avec inclusions intra-érythrocytaires et pigmenturie. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, *in*-8°, 42 *p.*, 6 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1963, N° .....).

CUSIN (JACQUELINE, LÉONNE, EMILIENNE) née ANDRE. — Anémies hémolytiques constitutionnelles avec inclusions intra-érythrocytaires et pigmenturie. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, *in*-8°, 42 *p.*, 6 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1963, N° .....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacqueline, Léonne, Emilienne CUSIN, née ANDRE

Née le 5 Décembre 1937, à Neuilly (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 196

ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES AVEC INCLUSIONS INTRAERYTHROCYTAIRES ET PIGMENTURIE

Président : M. J. BERNARD, Professeur

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN : Léon BINET. *Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR : Gaston CORDIER — 2e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Soulié (P.)
Cliniques chirurgicales :	
Beaujon : Lortat-Jacob (J.-L.) — *Cochin* : Léger (L.), Aboulker (P.) — *Hôtel-Dieu* : Patel (J.) — *Pitié* : Cordier (G.) — *Saint-Antoine* : Gosset (J.) — *Salpêtrière* : Sicard (A.) — *Tenon* : Olivier (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	Fèvre (M.)
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumat. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	Gaudart d'Allaines (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	Mathey (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	Lamy (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	Degos (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Cathala (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	Mollaret (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	Delay (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
Cliniques médicales :	
Boucicaut : Milliez (P.) — *Broussais* : Lenègre (J.) — *Cochin* : Justin-Besançon (L.), Brouet (G.) — *Hôtel-Dieu* : Bariéty (M.) — *Lariboisière* : Sèze (S. de) — *Pitié* : Dreyfus (G.) — *Saint-Antoine* : Kourilsky (R.).	
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	Gennes (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	Garcin (R.)
Cliniques obstétricales :	
Baudelocque : Lacomme (M.) — *Foch* (Suresnes) :	Merger (R.).
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . ..	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	Roux (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	Lemaire (A.)
Clinique toxicologique	Gaultier (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	Padovani (P.)
Séméiologie médicale	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Clinique urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)

b) Professeurs a titre personnel :

Médecine	Bour (H.), Lhermitte (F.), Pequignot (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :
MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Olivier (G.), *pr. s. ch.*

Anatomie pathologique :
Mlle Gauthier-Villars (P.), *pr. s. ch.* ; MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *m. conf.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie :
MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie :
MM. Barbier (P.), *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale :
MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Kruh (J.); Jerome (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Carcinologie :
MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Dermato-Syphiligraphie :
MM. Civatte (J.); Duperrat (B).

Electro-Radiologie :
M. Ledoux-Lebard (G.).

Hématologie :
MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie :
MM. Coujard (R.), *pr. s. ch.* ; Marois (M.); Racadot (J.).

Hydrologie :
MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène :
MM. Boyer (J.), *pr. s. ch.* ; Blancher (G.); Mme Corre-Hurst (L.); Sapin-Jaloustre (H.).

Maladies infectieuses :
MM. Bastin (R.), *pr. s. ch.* ; Dupont (V.).

Médecine légale :
MM. Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.).

Médecine du travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neurologie : M. Lapresle (J.).

Obstétrique :
MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Levy (J.); Morin (P.); Musset (R.); Robey (M.); Senèze (J.); Sureau (C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie :
MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie :
MM. Judet (R.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.).

Oto-rhino-Laryngologie :
MM. Debain (J.); Pialoux (P.).

Parasitologie :
MM. Golvan (Y.); Lapierre (J.).

Pathologie chirurgicale :
MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dubost (Ch.); Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Robert (H.); Thomeret (G.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.).

Pathologie expérimentale :
MM. Benhamou (J.-P.); Berthaux (P.); Boivin (P.); Crosnier (J.); Hartmann (L.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Richet (G.).

Pathologie médicale :
MM. Aussannaire (M.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Bricaire (H.); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Laroche (Cl.); Lesobre (R.); Lévèque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nick (J.); Royer (P.); Tourneur (R.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture :
MM. Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Mande (R.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rossier (A.); Vialatte (J.).

Pharmacologie :
MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie :
MM. Barres (G.); Dejours (P.), *pr. s. ch.* ; Durand (J.); Girard *m. conf.* ; Hugelin (A.); Scherrer (J.).

Physique médicale :
MM. Chanteur (J.); Gougerot (L.), *m. conf., pr. s. ch.* ; Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-Cl.); Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :
MM. Kreis (B.); Meyer (A.); Renault (P.).

Psychiatrie : M. Pichot (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. Deniker (P.); Duche (D.); Flavigny (H.).

Rhumatologie : M. Delbarre (F.).
pr. s. ch.

Stomatologie :
MM. Cernea (P.); Mme Chaput (A.), *m. c. agr.* ; M. Grellet (M.).

Thérapeutique :
MM. Chassagne (P.); Marche (J.).

Urologie :
MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.); Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).

Clinique chirurgicale : Verne (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. Perrault (M.); Rambert (P.); Thieffry (S.).

Clinique obstétricale :
MM. Grasset (J.); Mayer (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. Desvignes (P.); Offret (G.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. Laplane (R.).

Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).

Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. Haudduroy (P.), *prof. sans chaire*
Pathologie chirurgicale	M. Rudler (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. Lena (J.)
Secrétaire principal	Mlle Chaintreuil (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur Hahn (A.)
Conservateurs	Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.)
Bibliothécaire	Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlle Laurent (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538126_0064

A MON PERE ET A MA MERE

LES DOCTEURS PAUL ET SUZANNE ANDRE

Pour lesquels aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur de mon amour, mon estime, mon admiration et ma reconnaissance.

A MON MARI

A MES FILLES

A MA GRAND-MERE

A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE ET A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur GRENET

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui a bien voulu me donner ce sujet de thèse et m'a dispensé ses précieux conseils.

A Monsieur le Professeur JAYLE

Qui veut bien m'accueillir dans son Service.

Qu'il trouve ici le témoignage de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur POLONOVSKI

Qu'il me permette de me parer du titre de son élève, ce serait pour moi le plus grand honneur.

A Monsieur le Professeur BOURILLON

Qui a eu l'extrême obligeance de m'indiquer et me prêter de remarquables ouvrages pour ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1956-1957 Monsieur le Professeur MOREAU
Monsieur le Docteur TALHEIMER

1957-1958 Monsieur le Professeur BAUMAN
Monsieur le Professeur M. CACHIN

1958-1959 Monsieur le Professeur KOURILSKY
Monsieur le Professeur COSTE
Monsieur le Professeur AUSSANNAIRE

1959-1960 Monsieur le Professeur RAVINA
Monsieur le Professeur MOLLARET
Monsieur le Professeur DEGOS
Monsieur le Professeur GARCIN

1960-1961 Monsieur le Professeur COUVELAIRE
Monsieur le Professeur DELAY
Monsieur le Professeur AUBRY
Monsieur le Docteur ANDRE, mon père
Monsieur le Professeur RENARD

1961-1962 Monsieur le Docteur BOULIN

INTRODUCTION

Un nouveau syndrome vient d'être isolé récemment au sein du groupe des anémies hémolytiques constitutionnelles non sphérocytaires. En quoi diffère-t-il :

— de la maladie de Thompson;

— des anémies non sphérocytaires avec déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase;

— des anémies hémolytiques avec élimination urinaire d'uroporphyrine I et uroporphyrine II.

Les Professeurs et Docteurs WORMS, Jean BERNARD, M. BESSIS, MALASSENET; LELONG, FLEURY, ALAGILLE, LORTHOLARY et PARA; MOZZICONACCI, P. ATTAL, PHAM HUU TRUNG, répondent longuement à cette question dans leurs publications de plusieurs observations remarquables dans la nouvelle *Revue d'Hématologie* *.

(*) N° 6, 1961.

OBSERVATIONS

PREMIERE OBSERVATION

Le malade Mg..., suivi dans le Service du Professeur Jean BERNARD, présenta en 1920, à l'âge de quatre ans, un ictère généralisé, intermittent, puis permanent lorsque le malade atteint sa treizième année.

Franc, cutanéo-muqueux, cet ictère s'accompagne, lors de ses exacerbations, d'émission d'urines plus ou moins brunes.

Le foie est normal, la rate déborde largement les dernières côtes, pôle arrondi, dur, indolore. Jamais les selles ne furent décolorées.

L'examen hématologique, pratiqué le 24 octobre 1935, révèle :

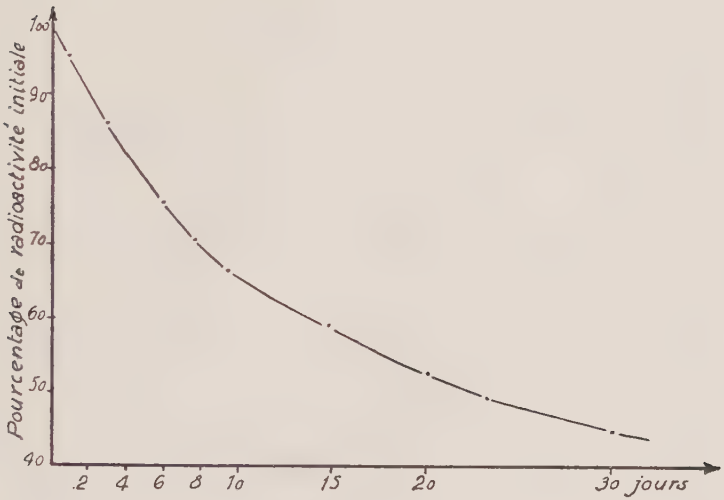
— 4.350.000 globules rouges par mm^3 ;
— 70 % d'hémoglobine ;
— 0,8 de valeur globulaire ;
— 5 % de réticulocytes ;
— anisocytose et anisochromie des globules rouges ;
— 9.900 globules blancs avec une formule normale, si ce n'est la présence de quelques métamyélocytes ;
— la résistance osmotique des globules rouges est normale.

La bilirubinémie est très augmentée : 71 mg/litre.

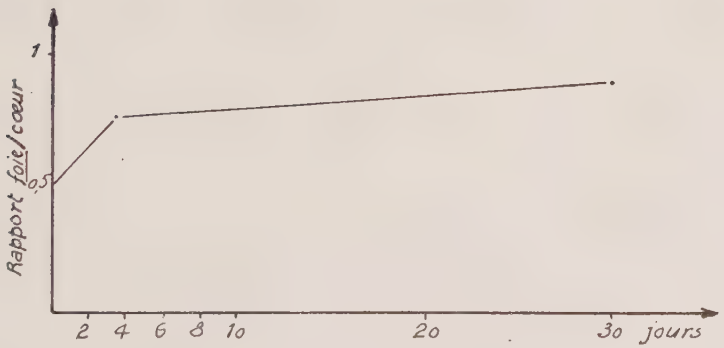
L'anamnèse rertouve chez le père du malade un ictère, intermittent, à urines acajou, sans décoloration des selles, qui a duré plusieurs années. Un oncle, une grand-mère, un grand-oncle, tous du côté paternel, semblent avoir présenté les mêmes troubles.

Quoique la résistance osmotique soit normale, ce tableau d'anémie hémolytique familiale avec grosse rate évoquait le syndrome connu de maladie de Minkowski-Chauffard ; et sur ce diagnostic, une splénectomie est pratiquée le 8 juin 1936.

Courbes de durée de vie des érytrocytes
après marquage au ^{51}Cr



Courbe 1



Courbe 2

De fait, l'ictère diminue, les urines éclaircies ne contiennent plus ni sels, ni pigments biliaires, seulement des traces d'urobiline.

Mais la courte durée de cette amélioration jette le doute sur le diagnostic. Dès le mois de novembre 1936, un subictère réapparaît, l'anémie augmente :

— 4.000.000 globules rouges par mm^3;

— 75 % d'hémoglobine avec anisocytose nette;

— réticulocytose à 1,7 %.

Ce, pendant qu'apparaissent d'assez nombreux érythroblastes dans le sang circulant.

En janvier 1937, la bilirubinémie atteint la valeur notée avant la splénectomie; simultanément, urobiline et pigments biliaires apparaissent en excès dans les urines.

Depuis 1937, l'état clinique du malade ne varie pas.

Un myélogramme, effectué en 1941, montre une moelle riche avec réaction érythroblastique importante.

En avril 1958, l'étude isotopique de l'érythropoïèse par marquage des hématies par ^{51}Cr révèle un raccourcissement de leur survie.

La courbe de longévité (*courbe 1*) est formée de deux segments : le premier, précoce, bref, traduisant une décroissance rapide de la radioactivité, peut être dû :

— soit à une destruction précoce de certains érythrocytes;

— soit à une élution accélérée du ^{51}Cr à partir de certains érythrocytes fragiles qu'altèrent encore les manipulations (Professeur Jean Bernard).

Le comptage externe n'a pas montré de séquestration hépatique anormale.

Le fer sérique était de 126 γ %.

En 1957, le Docteur Siedel, de Francfort, met en évidence dans les urines du malade d'importantes quantités de *bilifuschine* ou de *mésobilifuschine* et d'un dérivé incolore de ces pigments.

L'examen des érythrocytes au microscope optique permet de constater, à l'intérieur de ceux-ci, un complexe de grosses inclusions noires de forme irrégulière et de vacuoles.

DEUXIEME OBSERVATION

Une observation comparable fut prise à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul sur Bernard Tr..., né en juillet 1959.

Chez cet enfant, anémie et subictère apparaissent dès la période néonatale. A trois mois, la rate est augmentée de volume, il existe une hyperhémolyse :

— 2.500.000 globules rouges par mm^3 ;
— réticulose : 9 % ;
— bilirubinémie indirecte : 20 mg % ;
— stercobilinogène fécal : 435 mg par vingt-quatre heures ;
— les hématies ont 6 μ de diamètre.

La résistance osmotique, légèrement diminuée, fait soupçonner une maladie de Minkowski-Chauffard.

A un an, malgré des transfusions répétées, l'anémie augmente :

— 2.000.000 de globules rouges par mm^3 ;
— 37 % d'hémoglobine ;
— 0,85 de valeur globulaire ;
— anisocytose, anisochromie, poïkilocytose ;
— diamètre moyen des hématies : 7,25 μ ;
— 205.000 leucocytes avec une formule blanche normale ;
— 90.000 plaquettes.

Le myélogramme traduit une régénération érythrocytaire importante :

— 11,2 % de réticulocytes ;
— 58 % de normoblastes.

L'examen microscopique ne révèle pas de corps de Heinz intra-érythrocytaires.

La recherche de cellules de Hargrave reste négative, le splénogramme normal, ainsi que les résultats de la ponction biopsique du foie.

Dans les urines foncées, acajou, le Docteur Siedel, de Francfort, diagnostique la présence de mésobilifuschine.

A dix-sept mois, une splénectomie, pratiquée par le Docteur Borde, entraîne une amélioration spectaculaire et immédiate. Mais il paraît un peu hâtif d'établir un pronostic.

Les activités enzymatiques des érythrocytes furent étudiées très soigneusement après la splénectomie.

TABLEAU I

ACTIVITES ENZYMATIQUES DES ERYTHROCYTES
APRES SPLENECTOMIE

Enzyme	Bernard T...	Normale	±
Hexokinase	183	220	21
P-glucomutase	265	166	18
Hexose-P-isomérase	5 630	4 301	248
Fructose-6-P-kinase	1 185	947	147
Di-P-fructose aldolase	778	561	48
Triose-P-isomérase	54 600	52 300	7 650
Glycérine-1-P-déhydrogénase	0	0	0
Glycérine aldéhyde-3-P-déhydrogénase	24 000	10 380	1 600
3-P-glycérate-1-kinase	33 100	15 800	2 470
P-glycéromutase :			
1° avec 2,3-PGS	4 940	3 510	580
2° sans 2,3-PGS	**1 205**	3 200	192
Enolase	1 367	1 032	121
Pyruvatekinase	3 620	1 790	320
Lactate déhydrogénase	**17 780**	9 320	1 040
Isocitrate déhydrogénase	130	68	11
Maltate déhydrogénase	**14 150**	6 830	890
Glucose-6-P-déhydrogénase	1 865	720	70
6-P-gluconate déhydrogénase	233	390	42
Glutathion réductase	242	295	133
Méthémoglobine réductase (TPNH-abh.)	—	134	11
G. P. transaminase	37	78	24
G. O. transaminase	645	374	110
Glutamate déhydrogénase	0	0	0
Adénylactinase	2 095	5 570	790
Mg^{++}-ATPase	1 294	1 620	254
Phosphatase acide	739	543	264
Créatinine-P-kinase	0	0	0

TABLEAU II

RENDEMENTS METABOLIQUES EN MICROMOLS/10" ERYTHROCYTES

	Bernard T. .	Normal	±
Consommation d'oxygène/h.	5,8	2,7	1,4
	37,2	25,1	3,6
Formation de pyruvate/h.	**0,1**	1,4	0,8
Formation de lactate/h.	**10,7**	21,2	4,6
A. T. P.	6,6	14,6	1,7
ADP	3,9	3,9	0,4
ATP/ADP	1,7	3,8	—
AMP	4,2	2,0	0,3
DPN^+	—	0,66	0,15
TPN^+	—	0,22	0,10
Méthémoglobine (%)	4,7	0,6	0,3
Réticulocytes (%)	0,8	0,6	—
Hémoglobine fœtale (%)	5,2	1,0	—

TROISIEME OBSERVATION

Un autre tableau d'anémie hémolytique avec splénomégalie et urines foncées est décrit par le Professeur Mozziconacci, C. Attal, Pham Huu Tung, R. Malassenet et M. Bessis.

Il s'agit d'une fillette, née en juillet 1949, dont le premier examen sanguin, à l'âge de deux ans, montre :

— une anémie avec 3.600.000 globules rouges, dont certains contiennent des granulations basophiles;
— 60 % d'hémoglobine;
— 9.000 globules blancs dont :
  — 27 polynucléaires neutrophiles;
  — 8 polynucléaires éosinophiles;
  — 2 monocytes;
  — 63 lymphocytes.

Au cours de l'évolution remarquablement chronique de sa maladie, maintes investigations para-cliniques apportent quelques résultats positifs :

— érythroblastémie;
— formation de corps de Heinz après incubation avec l'acétylphénylhydrazine;
— raccourcissement important de la durée de vie des érythrocytes;
— augmentation de l'activité enzymatique des érythrocytes, en particulier de la glucose-6-phosphate déshydrogénase. On note seulement une légère diminution du taux de l'A.T.P. dans les globules rouges, ce qui ne saurait étonner devant les phénomènes d'hémolyse;
— la bilirubinémie est élevée.

Dans ce cas encore, une grande quantité de mésobilifuschine est retrouvée dans les urines par le Professeur Siedel.

L'importance de la splénomégalie impose l'ablation de la rate en janvier 1961. L'intervention n'apporte une amélioration que transitoire; en avril de la même année, le taux des globules rouges revient à son chiffre antérieur. Il importe d'insister sur l'augmentation considérable des érythrocytes chargés d'inclusions : 40 % en juin 1961, soit six mois après la splénectomie.

AUTRES CAS D'ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES AVEC PIGMENTURIE

Dans la littérature étrangère, des cas semblables sont décrits par LANGE et coll., SCHMID et coll., SCOTT et coll., CATHIE, 1952.

Tableau III — TABLEAU COMPARATIF

	Cathie	Lange et Akeroyd	Schmid et collaborateurs		Scott et collaborateurs	Worms et collaborateurs
			Cas n° 1 H. L. T.	Cas n° 2		
Sexe	M.	F.	M.	M.	M.	M.
Race	Blanche.	Blanche.	Blanche.	Blanche.	Blanche.	Blanche.
Age (en années)	4	14	33	9	8	45
Age du début des troubles (en années)	Naissance.	2 1/2	Naissance.	1 3/4	1/3	4
Ictère chronique	+		+	+	0	+
Hépatomégalie	+	+	2 T. D.	3 cm	3 cm	+
Transfusions	+	+	+	+	+	0
Splénectomie faite à l'âge	16 mois.	52 mois.	13 ans.	20 mois.	32 mois.	19 ans.
Réponse à la splénectomie	Temporaire.	Courte durée.	Temporaire.	Nulle.	Compensation du processus hémolytique.	Courte durée.
Histoire familiale	Négative.	Négative.	Positive.	Positive.	Négative.	Positive (?)
Erythrocytes ($\times 10^{-6}$)/mm^3	2,1-3,5	3	3	2,6-3,1	4,35	2,5- 4,3
Hémoglobine (g/100 ml)	7-8,8	8,5-10	8,2-8,6	8,4-9,7	13,7	8,9-12,8
Hématocrite en %	32	31	31-36	31-32	43-47	34- 40
V. G. M. (en μ^3)	133	103	113	105	108	85-100
H. E. M. (en $\mu\mu g$)	25-37	28	33	30	32	21- 30
C. E. M. H (en %)	27	27	29,5	30	29	24- 32
Réticulocytes (en %)	84-88 (?)	19,5	35- 42	16-27	11-15	11- 25

Corps d'Howell Jolly		+				+
Sidérocytes		+	58 %	+	18-26 %	+
Inclusions (% des érythrocytes)	50-100	14	37	29	90	30
Résistance osmotique	0,55-0,35 0,72-0,2	0,5-0,10	0,9-0,15	0,65-0,20	0,52-0,30	0,55-0,30
Résistance osmotique médiane	0,42	0,38	0,38	0,46		0,42
Résistance mécanique		↘				↘
Auto-hémolyse					↗	↗
Electrophorèse Hb		A	A + A_2 ↗	A + A_2 ↗	A + HbX	A
Hb R. D. A. en %		2,8-3,1		4	2,3	2,5
Glutathion réduit des G. R.		Instable.				Instable.
Bilirubinémie libre (mg %)	1,9	0,7	9-9,5	2,-2,8	1-1,2	1,0-4,1
Biliburinémie totale (mg %)		1,3	10,7-11,2	2,3-3,2	1,2-1,5	1,0-4,6
Fer sérique (µg %)		179	185-230	146	207	126
Survie des G. R. (T/2) en jours		9	4	6	8	25
Coproporphyrine urinaire mg/24 heures.		0,448	0,288		Normal.	
Mésobilifuchsine urinaire	Urines noires.	+	+	+	+	+
Urobilinogène fécal mg/24 heures			1 450	609	518	
Test de Coombs	—	—	—	—	—	—
Hyperplasie médullaire	+	+	+		+	+

LES INCLUSIONS INTRAERYTHROCYTAIRES

Tous ces malades présentent le même type d'anémie hémolytique, avec pâleur, ictère et grosse rate, que deux caractères bien particuliers isolent du groupe des anémies hémolytiques constitutionnelles non sphérocytaires : d'une part, l'existence dans les hématies d'inclusions rappelant les corps de Heinz : basophiles, rondes, de 1,5 à 2 μ de diamètre, à contours légèrement irréguliers dans le sang hémolysé, elles sont bleu pâle sur les frottis colorés au Wright ou au Weissman-Giemsa, apparaissant plus nettes et plus nombreuses sur les préparations colorées par le bleu de Nil ou le violet de méthyle. Elles sont solubles dans le méthanol, insolubles dans l'eau (LELONG et coll.).

Après analyse spectrophotométrique, MM. LANGE et SCHMID pensent qu'elles seraient formées de *nucléoprotéines et de dérivés porphyriques;* par contre, elles ne contiennent ni méthémoglobine, ni sulfhémoglobine (LANGE). Le nombre d'érythrocytes présentant ces inclusions semble augmenter considérablement après splénectomie.

Au microscope électronique, on observe un grand nombre de mitochondries, plus ou moins cavulées, contenant ferritine ou micelles ferrugineuses. On observe en outre deux sortes de vacuoles généralement arrondies ou ovalaires; les unes semblent vides, les autres sont remplies d'une substance indéterminée, dont la transparence aux électrons est variable, généralement de même densité ou légèrement plus claire que le cytoplasme de la cellule. Le contenu de ces vacuoles, comme du reste les mitochondries chargées de fer, résiste à l'hémolyse osmotique : on les voit presque inchangées dans les coupes de

stromas. Les vacuoles correspondent aux inclusions visibles au microscope optique. On peut observer parfois, dans la substance qui le remplit, la présence de formes myéliniques et de molécules de ferritine (Professeurs Jean BERNARD, WORMS, BESSIS et MALASSENET).

LA PIGMENTURIE
CARACTERES GENERAUX DES FUSCHINES

Le second caractère particulier de cette anémie, la pigmenturie, serait fort intéressant à étudier. Peut-être l'explication de cette excrétion urinaire de pigments du groupe des fuschines (Docteur SIEDEL) conduira-t-elle à la découverte de la pathogénie de la maladie et... de là à son traitement.

Bilifuschine et mésobilifuschine sont normalement éliminées dans les fèces, en fait, sous forme de promésobilifuschine incolore (BENGOLD et STICK, 1949).

MENDOLSEI, SIEDEL et MÖLLER les ont isolés des selles d'un malade atteint de dystrophie musculaire où ils semblaient apparaître au même titre que la myoglobine.

Obtenus par SIEDEL et MÖLLER par oxydation du mésobilirubinogène, ces pigments furent identifiés comme le « Körper II » de FISCHER (1911), produit de réduction de la bilirubine par l'amalgame de sodium.

Composés brun foncé, bilifuschine et mésobilifuschine sont incristallisables, solubles dans l'acide acétique, la pyridine, le chloroforme, le méthanol, l'éthanol, insolubles dans l'éther.

Ils ne donnent pas les réactions habituelles des dioxydipyrrylméthènes : Gmelin, diazo, benzaldéhyde-réaction. Leur spectre d'absorption ne montre pas de bandes distinctes (SIEDEL et MÖLLER, 1939; PRUCKNER et VON DOBENECK, 1942), d'où la difficulté de leur étude.

La plus importante propriété mise en évidence jusqu'alors est leur facile polymérisation.

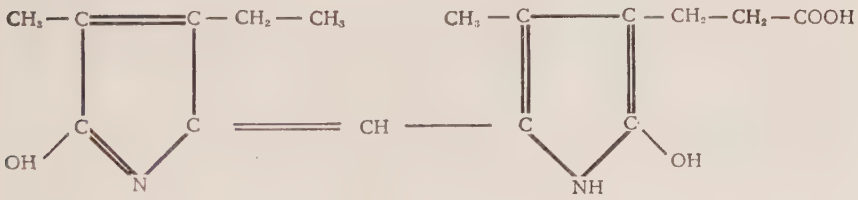
Substances encore très mal connues, leur formule et leur origine restent un sujet de discussion.

La bilifuschine, considérée d'abord comme un produit anormal de la dégradation de l'hémoglobine (Engel, 1940; Siedel, Stick et coll., 1949), serait réduite en mésobilifuschine dans le tube digestif par un processus analogue à la transformation de la bilirubine en stercobilinogène.

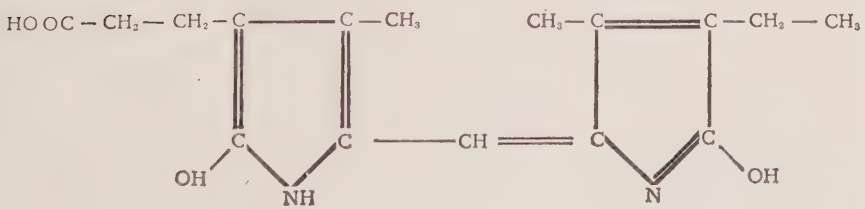
Siedel, Stick et coll. trouvèrent ensuite que ces pigments formaient dans les fèces *une grande partie, sinon la principale, des produits du catabolisme de l'hème, en dehors de tout processus pathologique.*

Siedel et Möller proposent, en 1939, la formule de deux isomères de la mésobilifuschine :

Mésobilifuschine I



Mésobilifuschine II



Ces formules dérivent du mésobilirubinogène par l'oxydation des groupements éthyles en vinyles.

La présence d'un composé possédant des groupements vinyles dans les produits d'excrétion n'a pas encore été affir-

mée. Il peut exister une probilifuschine dans la bile, mais le pouvoir réducteur du milieu intestinal transformerait rapidement — CH = CH_2 en — CH_2 — CH_3.

Le problème de la formule de ces pigments reste encore à élucider : un autre élève de FISCHER, VON DOBENECK, met en doute les travaux de SIEDEL. Il s'agirait, selon lui, de composés ayant un degré d'oxydation supérieur, soit moins d'atomes d'hydrogènes que dans la formule proposée par SIEDEL.

En résumé, bilifuschine et mésobilifuschine constituent un groupe important mais peu connu de pigments biliaires. Très colorés, incapables de cristalliser, se polymérisant facilement, ils ne présentent pas les réactions habituelles des pigments biliaires. Les méthodes d'analyse simples n'en permettent pas l'étude.

Nous connaissons fort peu leur signification biologique, cependant, d'après la théorie classique, ils constitueraient un produit normal de dégradation de l'hémoglobine, peut-être de la même importance que la bilirubine *.

(*) *Biology of bile pigments,* by K. TORBEN, M.D. WITH.

THEORIES NOUVELLES SUR LA FORMATION DES PIGMENTS BILIAIRES

Ces dernières années, les conceptions traditionnelles de la formation des pigments biliaires au cours du catabolisme de l'hémoglobine des érythrocytes matures — c'est-à-dire âgés de plus de quarante jours — furent remises en question.

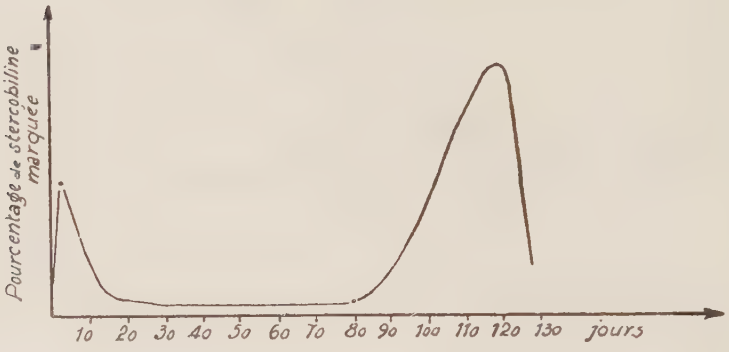
Actuellement, le marquage des atomes d'azote et de carbone du glycocolle, par utilisation des isotopes, permet de suivre le destin de cette molécule dans l'organisme et de là celui de l'hémoglobine : le glycocolle et les radicaux formiques qu'il libère entrent dans la constitution du noyau porphyrique de l'hème.

EXPERIENCE DE LONDON

ET COLLABORATEURS

London et coll., en 1950, administrèrent à deux jeunes adultes sains, du glycocolle contenant de l'azote ^{15}N. Ils constatèrent un premier pic d'excrétion fécale de stercobiline marquée dans les huit premiers jours après l'absorption, suivi d'une courbe décroissante, puis d'un plateau entre le douzième et le quatre-vingtième jour, enfin une augmentation de la pente de la courbe jusqu'à un maximum vers le cent vingtième-cent trentième jour, terme de la vie des érythrocytes.

On peut schématiser ainsi l'allure de la courbe :



Courbe 3

Ils calculèrent alors que 11 % au moins de la stercobiline dérivant du glycocolle marqué ne pouvait provenir de la dégradation des érythrocytes matures.

Ils reprirent la même expérience sur un malade atteint d'anémie pernicieuse et montrèrent qu'il s'agissait chez lui, non plus de 11, mais de 40 %.

• Gray et coll. (1950) affirmèrent à leur tour que 30 % de la stercobiline fécale avait d'autres sources que l'hémoglobine circulante, chez un sujet bien portant; et 85 % chez un malade atteint de porphyrie congénitale — 31 % chez un malade de London et coll.

• Grinstein et coll. (1949), après leurs expériences sur des chiens, conclurent que la coproporphyrine II se forme parallèlement à l'hémoglobine.

Ces observations et d'autres semblables (citons les noms d'Aldric, Lorvry et Hawkinson) conduisirent à chercher une deuxième source de formation des pigments biliaires; l'importance de la fraction provenant de la dégradation de l'hémoglobine varie selon l'état pathologique du sujet.

HYPOTHESE DE NEUBERGER
ET COLLABORATEURS
ESSAI DE PATHOGENIE

En 1950, NEUBERGER et coll. envisagent une troisième origine pour expliquer la persistance d'une petite quantité de stercobiline fécale marquée entre les deux pics. Il s'agirait pour eux de la dégradation de chromoprotéines autres que l'hémoglobine : myoglobine, catalases, cytochrome C, molécules qui subissent un remaniement permanent.

Ils pensent que le premier pic d'élimination serait dû à une *dégradation de l'hémoglobine simultanée à sa synthèse,* pendant les premiers stades de formation des proérythrocytes dans la moelle osseuse. Normalement, la vitesse de synthèse serait supérieure à la vitesse de dégradation.

Si l'on admet cette hypothèse, on pourrait expliquer l'anémie et la pigmenturie des malades qui font l'objet de cette étude par la rupture d'un équilibre enzymatique.

Nous sommes très éloignés d'une parfaite connaissance des mécanismes de formation des érythrocytes; pourquoi ne pas imaginer un défaut enzymatique qui freinerait la vitesse de synthèse de l'hémoglobine au profit de sa vitesse de dégradation et serait responsable de ces « inclusions cytoplasmiques » encore mal définies ?

• Monsieur LELONG et ses collaborateurs, après une étude enzymatique très poussée chez leur malade (voir tableau ci-dessus), tendent à considérer cette anémie hémolytique à inclusions érythrocytaires comme une « enzymopathie constitutionnelle du globule ».

Ils observent notamment : une instabilité du glutathion réduit à la phénylhydrazine, une légère augmentation du taux de la glycose-6-phosphate déshydrogénase, ainsi que de nombreux autres enzymes. Par contre, la phosphoglycéromutase est très nettement diminuée, ce qui entraîne vraisemblablement

une baisse du 2-3-diphosphoglycérase et de ce fait de la glycolyse érythrocytaire.

Dans l'observation de CATHIE, l'activité de la catalase érythrocytaire est égale au tiers de celle du témoin.

THEORIE DE LONDON, WEST
ET COLLABORATEURS

Une autre théorie de formation des pigments biliaires fut soutenue par LONDON, WEST et coll., en 1950. Ils montrèrent que la stercobiline marquée trouvée dans les fèces dans les huit premiers jours suivant l'administration de glycocolle ^{15}N, ne pouvait provenir de la dégradation de l'hémoglobine, et envisagèrent la possibilité d'une synthèse des pigments biliaires à partir d'un excès de porphyrines non utilisé à la formation du noyau de l'hème.

Ces auteurs croient à l'existence d'un « *metabolic pool* » des pyrroles dérivés de la glycine et de l'acide acétique, d'où proviendraient le noyau porphyrique et les pigments biliaires.

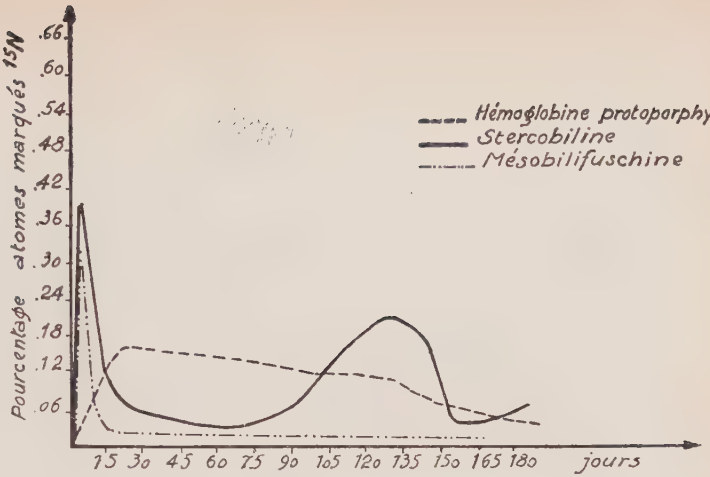
• GRAY et coll., en 1950, admettent la formation d'un tétrapyrrole linéaire, substance mère de certains pigments, au cours de l'anabolisme des protoporphyrines.

ETUDE SUR LES " DIPYRRYLMETHENE " DE GILBERTSEN

Plus récemment, GILBERTSEN et coll. publièrent dans *The Journal of Clinical Investigations* *, une étude des dipyrrylméthène (fuschine) pigments.

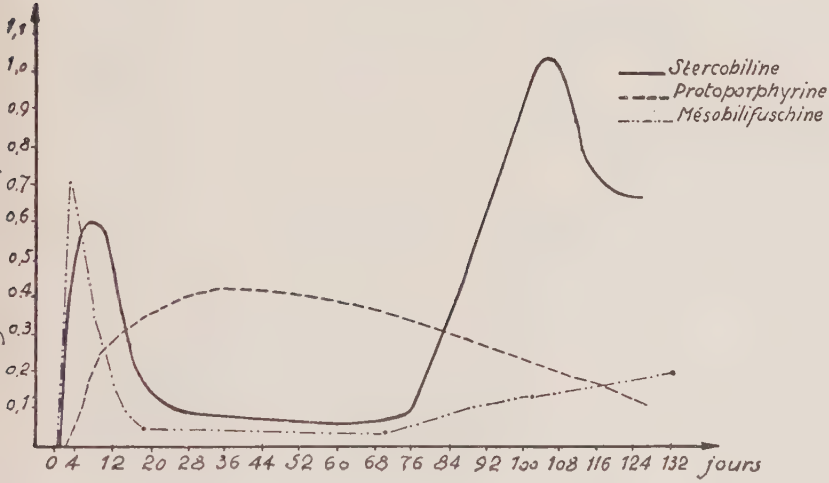
Ils étudièrent les courbes d'élimination de mésobilifuschine marquée après administration de glycocolle ^{15}N chez trois adultes dont le métabolisme de l'hémoglobine était normal.

(*) N° 7, juillet 1959.



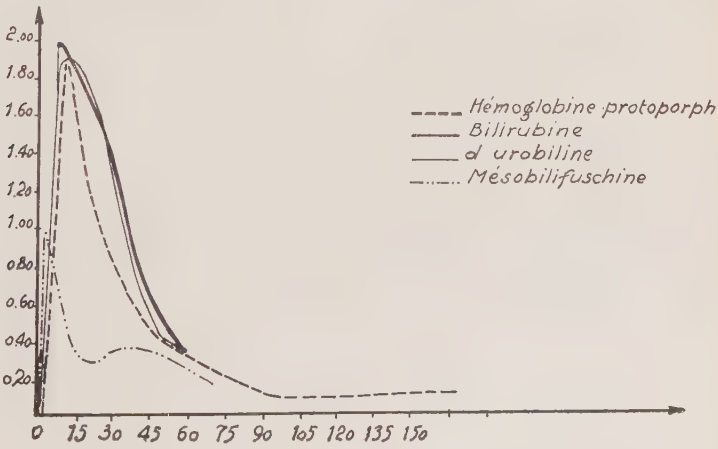
Courbe 4

Le patient avait subi une néphrectomie gauche et une splénectomie pour hypernéphrome



Courbe 5

Cas d'une jeune femme de 29 ans saine, volontaire



Courbe 6

Malade atteint d'anémie hémolytique

Ils conclurent, comme LONDON et coll., que l'on doit envisager une source de formation des pigments biliaires autre que la dégradation de l'hémoglobine des érythrocytes matures : soit anabolisme propre, soit destruction de l'hémoglobine à peine formée dans la moelle osseuse.

L'intérêt particulier de ces courbes réside dans la présence d'un seul pic précoce d'élimination de mésobilifuschine marquée, nettement individualisé de celui de la stercobiline, plus élevé, d'apparition plus rapide, qui tend à démontrer une origine anabolique propre des dipyrrylméthène.

Chez un malade atteint d'anémie hémolytique constitutionnelle, la courbe montre une nette diminution de la durée de vie des érythrocytes, l'absence d'un deuxième pic d'élimination de bilirubine ^{15}N et de d-urobiline ^{15}N. Par contre, on note une augmentation de mésobilifuschine ^{15}N lors de la baisse des autres composés marqués.

Discutant ces résultats, GILBERTSEN reprend la théorie de formation des pigments biliaires de NEUBERGER.

L'excrétion de mésobilifuschine serait plus en relation avec l'activité érythropoïétique médullaire qu'avec la destruction de l'hémoglobine. Dérivent-ils d'un précurseur pyrrolique de l'hème fabriqué en excès ? L'hypothèse d'un tripyrrylméthène, produit intermédiaire de la transformation du porphobilinogène en porphyrine, fut soutenue par TURNER, puis BOGORAD et GRANICK, enfin SHEMIN, RUSSEL et ABRAMSKI. Pour TRÜBS et OTT, BULLOCK JOHNSON, MARKHEM et SHAW, il s'agirait d'un dipyrrylméthène.

Quoi qu'il en soit, il ressort des publications récentes une conception nouvelle de l'origine des pigments biliaires et du groupe des fuschines qui nous intéresse en particulier.

Il est fort probable que leur synthèse soit liée à l'anabolisme de l'hème, et qu'une déviation pathologique d'un système enzymatique soit la cause de cette maladie que nous sommes obligés de définir et classer d'après ses symptômes et non son étiologie : l'anémie hémolytique constitutionnelle non sphérocytaire avec inclusions cytoplasmiques et pigmenturie.

DU PASSAGE DES PIGMENTS BILIAIRES DANS LES URINES

Pigmenturie ? Certes, nous arriverons un jour à expliquer l'origine de la mésobilifuschine, probablement, la raison de son accroissement pathologique; mais, saurons-nous par là, pourquoi cette substance organique normalement éliminée par les fèces exclusivement se rencontre dans les urines de malades dont le fonctionnement hépatique ne semble pas perturbé ?

Les remarquables schémas qui démontraient la présence de pigments biliaires dans les urines selon l'atteinte hépatique ou cholédocienne du patient et enchantaient l'esprit cartésien des étudiants en médecine français sont actuellement mis en doute.

Néanmoins, la thèse classique demeure : un excès de pigments dans le sang, qu'il soit dû à la dégradation intense de l'hémoglobine ou à une synthèse accélérée, se traduira par un dépassement du seuil rénal et le passage de ces composés dans les urines, phénomène comparable à la glycosurie des diabétiques.

Baumgartel (1950) pense que mésobilirubine et mésobilane, formés par action enzymatique sur la bilirubine biliaire, sont absorbés par l'intestin grêle, puis gagnent la circulation portale. Ils seraient *détruits par un enzyme hépatique « qui jouerait un rôle dans la dégradation de l'hémoglobine »*.

En admettant cette hypothèse et en considérant la mésobilifuschine comme un produit d'oxydation du mésobilirubinogène, on peut imaginer un dysfonctionnement d'un enzyme, certes encore totalement inconnu, responsable à la fois de la destruction accélérée des érythrocytes et du passage dans la grande circulation de pigments, catabolisés à l'état normal.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons consacré notre thèse à l'étude des anémies hémolytiques constitutionnelles avec inclusions intra-érythrocytaires et pigmenturie.

II. — Cette maladie est caractérisée par : une anémie chronique apparue soit dès la période néo-natale, soit au cours de la première enfance; un ictère franc; une élévation du taux de la bilirubine sérique; une splénomégalie parfois considérable; l'émission d'urines foncées, acajou, et la présence d'un complexe d'inclusions et de vacuoles dans les érythrocytes.

III. — Nous avons étudié personnellement l'observation que Monsieur le Professeur Jean BERNARD a bien voulu nous confier; nous avons retrouvé l'ensemble des symptômes. Il en était de même dans deux observations du Professeur MOZZICONACCI et du Professeur LELONG.

IV. — Cette maladie est bien différente de l'anémie hémolytique familiale de Minkowski-Chauffard : on ne trouve ni sphérocytose, ni perturbation de la résistance osmotique des hématies; la splénectomie n'entraîne pas d'amélioration durable. Elle ne peut non plus être confondue avec l'anémie par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase; cet enzyme a une activité normale, parfois augmentée, chez nos malades.

V. — Cette anémie avec inclusions intra-érythrocytaires et pigmenturie pose encore certains problèmes de compréhension. Cependant, l'étude que nous avons faite permet d'envisager

l'hypothèse d'un déficit enzymatique à une étape de la synthèse de l'hémoglobine qui déplacerait l'équilibre des réactions biologiques dans le sens de la dégradation du noyau porphyrique, hypothèse appuyée sur la théorie de formation des pigments biliaires de Messieurs NEUBERGER et coll. Il s'agirait donc d'une hémopathie liée à un trouble du métabolisme de l'hémoglobine.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
J. BERNARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ALDRICH (R.A.), HAWKINSON (V.), GRINSTEIN (M.) et WATSON (G.). — Photosensitive or congenital porphyria with hemolytic anemia. Clinical and fundamental studies before and after splenectomy. (*Blood,* 1951, 6.)

BÉNARD (Henri). — Hémoglobine et pigments apparentés.

CATHIE. — Apparent idiopathic Heinz body anemia. (*Gt Ormord Str. J.,* 1952, 3.)

DACIE. — The haemolytic anemias. Part I : The congenital anemias. London, J. et A. Churchill, 1960.)

GILBERTSEN (A.S.), LOWRY (P.T.), HAWKINSON (V.) et WATSON (J.). — Studies of the dipyrrylmethene (fuschine) pigments. (*J. Clinic. Invest.,* 1959, 38.)

LANGE (R.D.), AKEROYD (J.H.). — Congenital hemolytic anemias with abnormal pigment metabolism and red cell inclusion bodies : a new clinical syndrom. (*Blood,* 1958, 13.)

LELONG (M.), FLEURY (J.), ALAGILLE (D.), MALASSENET (R.), LORTHOLARY (P.) et PARA (M.). — L'anémie hémolytique constitutionnelle non sphérocytaire avec pigmenturie. Un cas avec étude enzymatique. (*Nouvelle Revue Française d'Hématologie,* 1961, n° 6, p. 819.)

MOZZICONACCI (P.), ATTAL (C.), PHAM HUU-TRUNG, MALASSENET (R.) et BESSIS (M.). — Nouveau cas d'anémie hémolytique congénitale avec inclusions intra-érythrocytaires et urines noires. Importance de la splénectomie dans l'apparition de ces inclusions. (*Nouvelle Revue Française d'Hématologie,* 1961, n° 6, p. 832.)

Schmid (Rudi). — Anémie hémolytique familiale avec inclusions érythrocytaires et trouble du métabolisme pigmentaire. Un nouveau syndrome. (*Nouvelle Revue d'Hématologie,* 1961, n° 6, p. 801.)

Schmid (R.), Brecher (G.) et Clemens (T.). — Familial hemolytic anemia with erythrocyte inclusion bodies and a defect in pigment metabolism. (*Blood,* 1959, 14.)

Schmid (R.), Williams (G.Z.), Clemens (T.) et Brecher (G.). — Familial hemolytic anemia with spontaneous erythrocyte inclusion bodies. (*Proc. Intern. Soc. Hematol.,* Boston, 1956.)

Siedel (W.). — Pyrrolfarbstoffe in Hoppe-Seyler's Handbach der physiol. und pathol. cheminshen analyse, vol. 4. (Berlin, Springer, 1960.)

Scott (J.L.), Haut (A.), Cart Wrycht (G.E.) et Wintrobe (M.M.). — Congenital hemolitic disease associated with red cell inclusion bodies abnormal pigment metabolism and an electrophoretic hemoglobin abnormality. (*Blood,* 1960, 16.)

Torben (K.), With (M.D.). — Biology of bile pigments.

Worms (R.), Bernard (J.), Bessis (M.) et Malassenet (R.). — Anémie hémolytique congénitale avec inclusions intra-érythrocytaires et urines noires. Rapport d'un nouveau cas avec étude de microscopie électronique. (*Nouvelle Revue Française d'Hématologie,* 1961, n° 6, p. 805.)

Zinkham (W.H.) et Lenhard (R.E.). — Metabolic abnormalities of erythrocytes from patients with congenital non spherocytic hemolytic anemia. (*J. Pediatrics,* 1959, 55.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, Rue Deparcieux, Paris xiv^e^